

## University of Groningen

### A tubulo-centric view on cardiorenal disease

Sinkeler, Steef Jasper

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2016

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Sinkeler, S. J. (2016). *A tubulo-centric view on cardiorenal disease*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen].

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*



**Nederlandse samenvatting**

**Dankwoord**

## **Nederlandse samenvatting**

### **Inleiding**

Wereldwijd stijgt het aantal mensen met een nierziekte. Deze stijging hangt met name samen met veranderingen in eetpatroon en leefgewoonten, waardoor mensen steeds meer overgewicht krijgen en steeds meer hart- en vaatziekten. Deze veranderingen blijken moeilijk weer terug te draaien. Om te voorkomen dat de incidentie van nierziekte verder toeneemt, zijn tot nu toe met name factoren die ten grondslag liggen aan nierziekte behandeld, zoals suikerziekte, hoge bloeddruk en hoog cholesterol.

Desondanks is er nog geen daling zichtbaar in het aantal mensen met nierziekten, wat grotendeels te verklaren valt door het feit dat de gemiddelde leeftijd in de Westerse wereld steeds verder toeneemt. Daarnaast is er duidelijke vooruitgang geboekt in de behandeling van hart- en vaatziekten, waardoor de overleving van deze patiënten duidelijk is toegenomen. Gezien het sterk verhoogde risico op het krijgen van een nierziekte bij hart- en vaatziekten, draagt dit ook sterk bij aan de toename in de incidentie van nierziekten.

Andersom hebben patiënten met een nierziekte meer kans op het krijgen van hart- en vaatziekten. Het is dus cruciaal voor het verbeteren van de overleving van zowel nier- en als hart- en vaatziektenpatiënten om de wisselwerking tussen hart en nieren beter te begrijpen om de behandeling van beide te kunnen verbeteren.

Om deze wisselwerking beter te begrijpen, hebben wij ons in dit proefschrift gericht op het nader onderzoeken van een aantal factoren, die al langer gebruikt worden voor diagnostiek en behandeling van nierziekten, maar waar het onderliggende mechanisme van de relatie met nierziekten niet volledig van begrepen wordt. In dit proefschrift hebben wij geprobeerd deze mechanismen inzichtelijk te maken, teneinde hiermee de behandeling van nierziekten te kunnen verbeteren.

### **Deel I**

In het eerste deel van dit proefschrift hebben we allereerst gekeken naar creatinine. Creatinine is een afbraakproduct van spiercellen, wat in een vrije constante snelheid

vrijkomt in het bloed en door de nieren wordt uitgescheiden via de urine. Als de nieren minder functioneren, daalt de uitscheiding van creatinine en daarmee de spiegel in het bloed. De spiegel van creatinine wordt op deze manier gebruikt als maat voor nierfunctie.

Deze spiegel staat echter onder invloed van de spiermassa van de persoon waarin deze gemeten wordt. Het is daarom nauwkeuriger om de nierfunctie te bepalen aan de hand van de verhouding tussen de creatinine spiegel in het bloed en de hoeveelheid creatinine in de urine. Hiervoor moet gedurende 24-uur alle urine worden verzameld, wat echter frequent fout blijkt te gaan. In het eerste hoofdstuk van dit proefschrift, onderzochten wij of het mogelijk is de hoeveelheid creatinine in de urine te schatten aan de hand van lichaamskenmerken, als maat voor spiermassa. Dit bleek inderdaad het geval, waardoor het mogelijk wordt iets te zeggen over de nauwkeurigheid van de urineverzameling aan de hand van de hoeveelheid creatinine die erin zit. Omdat urine op veel meer stoffen onderzocht kan worden, biedt dit meer perspectief voor het gebruiken van urine om de behandeling van nierziekten te verbeteren.

Vervolgens onderzochten we in het tweede hoofdstuk van dit proefschrift of de hoeveelheid creatinine in de urine als maat voor de spiermassa iets zou kunnen zeggen over de algehele gezondheid. Dit onderzochten we in een groep mensen met zowel suikerziekte als een nierziekte; een groep derhalve met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Het bleek dat meer creatinine uitscheiding in de urine geassocieerd was met een lager risico op overlijden. Daarmee kunnen we concluderen dat een hogere spiermassa beschermt tegen vroegtijdig overlijden en dat fysieke inspanning waarschijnlijk belangrijk is voor een betere gezondheid.

In het daaropvolgende hoofdstuk werd vervolgens in meer detail ingegaan op de uitscheiding van creatinine in de urine. De nier is opgebouwd uit twee functionele delen, te weten de glomerulus, een passief filter dat ionen en kleine eiwitten uit het bloed filtert, en de tubulus, een langgerekte kronkelende buis, waarin zich vele transporters bevinden. Deze transporters zorgen zowel voor uitscheiding van moleculen die te groot zijn om gefilterd te worden als voor het terugwinnen van kleine moleculen die essentieel zijn voor het lichaam. Aangezien het grootste deel van alle in de urine uitgescheiden stoffen zich via de glomerulus in de urine bevindt, heeft van oudsher de glomerulus de meeste aandacht gekregen in de nefrologie. In het derde hoofdstuk onderzochten wij welk deel van creatinine via de tubulus werd uitgescheiden en onder invloed van welke factoren dit stond.

Het bleek dat bij overgewicht de tubulus meer creatinine uitscheidde in de urine, wat suggereert dat de tubulus een bepaalde reservecapaciteit heeft, die geactiveerd kan worden indien nodig. Van de glomerulus is reeds bekend dat deze een bepaalde reservecapaciteit heeft, die geactiveerd wordt bij hyperfiltratie, dat wil zeggen verhoogde drukken in de nier, zoals het geval is bij overgewicht en suikerziekte. Dat de tubulus deze reservecapaciteit ook lijkt te hebben, was al gesuggereerd in eerder onderzoek, maar dat dit onder invloed stond van overgewicht was nog niet bekend.

De hypothese dat dit een bepaalde reservecapaciteit betreft, bleek in het vierde hoofdstuk, waarin we de gevolgen van verschillen in tubulaire creatinine uitscheiding op de lange termijn bekeken. Het bleek dat patiënten die een lagere tubulaire creatinine uitscheiding in de urine hadden, meer kans hadden op het krijgen van hart- en vaatziekten. De hypothese is dat dit te maken heeft met verminderde uitscheiding van afvalstoffen, die zich door verminderde uitscheiding ophopen in het lichaam en op die manier voor gezondheidsproblemen zorgen.

Al met al concluderen we in het eerste deel van dit proefschrift dat onderzoek van creatinine kan helpen om de betrouwbaarheid van urineonderzoek te verbeteren, maar ook dat de hoeveelheid creatinine in de urine een afspiegeling kan zijn van fysieke gezondheid en daarmee van prognose. Als dieper wordt ingegaan op deze creatinine uitscheiding in de urine, blijkt dat de uitscheiding via de tubulus een belangrijk prognosticum kan zijn en dat daarmee de tubulus mogelijk belangrijker is dan altijd werd verondersteld.

## **Deel II**

In het tweede deel van dit proefschrift werd ingegaan op andere functies van de tubulus, te weten de handhaving van de vochtbalans en de productie van erythropoietine (EPO), een eiwit dat de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert. In het vijfde hoofdstuk van dit proefschrift laten we zien dat niet alleen bij patiënten met hartfalen, maar ook bij patiënten met nierfalen er grote verschillen zijn de hoeveelheid vocht die patiënten vasthouden en dat dit bepalend is voor het risico op overlijden. Hoe meer vocht patiënten vasthouden naar rato van hun lichaamsgewicht, hoe groter de kans op overlijden. Het lijkt er dus op dat er overeenkomsten zijn in de pathofysiologie van hartfalen en van nierfalen.

Derhalve zetten wij in het daaropvolgende hoofdstuk de bestaande wetenschappelijk literatuur op een rij met betrekking tot het handhaven van de vochtbalans in hartfalen.

Hierbij ging nadrukkelijk de aandacht uit naar het beïnvloeden van de zouthuishouding in het lichaam. Deze strategieën bieden mogelijk ook handvatten voor de behandeling van tot dusver onopgemerkte vochtophopingen bij nierfalen.

In het zevende hoofdstuk van dit proefschrift onderzochten we de rol van bloedarmoede bij niertransplantatie. Het is algemeen geaccepteerd dat bloedarmoede geassocieerd is met een verminderde levensverwachting bij diverse vormen van nierfalen, maar het mechanisme is nooit goed onderzocht en verrassenderwijs leidt het verbeteren van bloedarmoede niet tot een verbeterde prognose. Wij onderzochten daarom of de bloedarmoede niet een afspiegeling is van onderliggende processen die tot nu toe niet bekend zijn. De aandacht ging hierbij uit naar erythropoëtine (EPO), zoals gezegd een eiwit dat de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert en wat zelf wordt geproduceerd in de tubulus van de nier. We vonden dat een verhoogd EPO was geassocieerd met een verhoogde overlijdenskans, wat leidde tot de conclusie dat er een bepaalde mate van resistentie optreedt van het beenmerg tegen EPO. Wat de oorzaak is van deze resistentie en op welke manier EPO leidt tot een verhoogde overlijdenskans, kon niet worden onderzocht in deze studie.

Vervolgens werd in het achtste hoofdstuk gekeken in welke mate de productie van EPO te beïnvloeden valt, waarbij bleek dat het toevoegen van vochtafdrijvende medicatie de spiegels van EPO verlaagt. Waarschijnlijk heeft dit te maken met het feit dat het terugwinnen van zout en vocht in de nier een zuurstofgedieerd proces is. Door het blokkeren van dit proces door medicatie, neemt het zuurstofverbruik in de nier af en een relatief gebrek aan zuurstof is de belangrijkste stimulans voor het produceren van EPO. Daarmee is mogelijk met deze studie een link gelegd tussen EPO en vochthuishouding, wat vervolgens in het laatste hoofdstuk werd onderzocht.

In het laatste hoofdstuk onderzochten we de gezamenlijke bijdrage van een verhoogd mate van vocht vasthouden en een verhoogde EPO spiegel op het risico op hart- en vaatziekten. Het bleek dat bloedarmoede in eerste instantie een significante bijdrage levert aan het verhoogde risico op overlijden bij niertransplantatie patiënten. Als echter de bijdrage van EPO en vochthuishouding werd meegenomen, bleek er geen verband meer te bestaan tussen bloedarmoede en risico op overlijden. Opvallend genoeg bleek dat, ondanks de resultaten uit ons vorige onderzoek, EPO en vochtophoping onafhankelijk van elkaar een bijdrage leverden aan het risico op hart- en vaatziekten, die elkaars effect echter wel versterken.

Dus concluderen wij in het tweede deel van dit proefschrift dat de volumehuishouding en spiegels van EPO bij nierpatiënten zowel gerelateerd zijn aan bloedarmoede als aan het risico op overlijden en dat als deze factoren worden meegewogen, er geen verband meer bestaat tussen bloedarmoede en overlijden. Bloedarmoede lijkt dus slechts een indicator van pathologie, maar geen causale factor in het verhoogde risico op overlijden bij nierpatiënten. In de toekomst dient er dus meer aandacht te zijn voor het behandelen van vochthuishouding en EPO spiegels, wat goed kan door op het niveau van de tubulus in te grijpen, bijvoorbeeld door vochtafdrijvende medicatie.

